

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Juni 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/047610 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61B

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013355

(22) Internationales Anmeldedatum:

27. November 2003 (27.11.2003)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102 55 593.1 28. November 2002 (28.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): TECHNISCHE UNIVERSITÄT ILMENAU [DE/DE]; Postfach 10 05 65, 98684 Ilmenau (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HENNING, Günter [DE/DE]; Herderstrasse 22, 98693 Ilmenau (DE). HUSAR, Peter [DE/DE]; H.-Hertz-Strasse 60, 98693 Ilmenau (DE). PECHER, Alfred [DE/DE]; Am Bahnhof 2, 97488 Stadtlauringen (DE).

(74) Anwalt: ENGEL, Christoph, K.; Engel & Weihrauch, Marktplatz 6, 98527 Suhl (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— ohne internationale Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Titel: METHOD AND ARRANGEMENT FOR DETECTING AND MEASURING THE PHASE OF PERIODICAL BIOSIGNALS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND ANORDNUNG ZUR DETEKTION UND ZUR MESSUNG DER PHASE VON PERIODISCHEN BIOSIGNALEN

(57) Abstract: The invention relates to a method and an arrangement for detecting and measuring the phase of periodical biosignals. The aim of the invention is to detect and measure a causal phase response in periodical biosignals, with improved reliability and higher speed compared to conventional methods, simultaneously reducing the computing power required. According to the invention, a state observer is set up in parallel with the analysed biological system. The output variables of the biological system and the observer are evaluated in order to minimise the occurring error. The determined phase of a periodical biosignal can, for example, be used for functional diagnostic purposes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Detektion und zur Messung der Phase von periodischen Biosignalen. Dabei ist es Ziel, einen kausalen Phasengang in periodischen Biosignalen mit einer gegenüber herkömmlichen Verfahren besseren Zuverlässigkeit und höheren Geschwindigkeit bei gleichzeitig reduziertem Rechenaufwand zu detektieren und zu messen. Erfindungsgemäß wird parallel zum analysierten biologischen System ein Zustandsbeobachter aufgestellt. Die Ausgangsgrößen des biologischen Systems und des Beobachters werden ausgewertet, um den auftretenden Fehler zu minimieren. Die ermittelte Phase eines periodischen Biosignals kann beispielsweise für funktionsdiagnostische Zwecke genutzt werden.

WO 2004/047610 A2

4PRTS

J620 Rec'd PCT/PTO 26 MAY 2005

Verfahren und Anordnung zur Detektion und zur Messung
der Phase von periodischen Biosignalen

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur echtzeitfähigen zuverlässigen Detektion und Messung der Phase periodischer physiologischer Größen oder Biosignale.

10 Im Stand der Technik sind Verfahren bekannt, die zur Bestimmung der Phase ein über den zeitlichen Verlauf des Biosignals gleitendes oder sequentiell angeordnetes Analysefenster verwenden. Auf den im Analysefenster liegenden Signalabschnitt werden auf der Fourier-Transformation basierende Methoden oder deskriptive Statistiken angewandt. So werden 15 beispielsweise in der Perimetrie periodisch aufleuchtende Lichtmarken definierter Intensität und hinreichend hoher Frequenz (über etwa 4Hz) benutzt, um die Funktionsfähigkeit des visuellen Systems zu überprüfen. Für den Funktionstest wird das Elektroenzephalogramm (EEG) erfasst und die Reizantwort 20 auf den visuellen Stimulus bezüglich der Amplituden und der Phase analysiert. Die Phase der Reizantwort ist einer der entscheidenden diagnostischen Parameter in der Funktionsdiagnostik.

25 Bei den bisherigen Verfahren ist nachteilig, dass die statistische Unsicherheit der Detektion bzw. die Ungenauigkeit der Messung sehr hoch ist. Die Unsicherheit und die Ungenauigkeit ergeben sich aus der Signaltheorie als Folge von und im Zusammenhang mit der Länge des Analysefensters. Die Theorie 30 besagt, dass mit abnehmender Länge des Analysefensters die statistische Unsicherheit und damit die Ungenauigkeit zunehmen, was in der praktischen Signalanalyse auch hinreichend bewiesen und bekannt ist. Für ein statistisch besseres Ergeb-

BESTÄTIGUNGSKOPIE

nis müsste zunächst die Fensterlänge vergrößert werden. Aus der Physiologie jedoch ist bekannt, dass sich die Phase relativ schnell ändern kann und diese Änderungen auch diagnostisch relevant sind. Bei einem langen Analysefenster geht die 5 wertvolle Information über die Phasenänderung verloren und die statistische Unsicherheit des Messergebnisses nimmt infolge der Änderungen nicht zwangsläufig ab.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und 10 eine Anordnung anzugeben, mit denen es möglich ist, einen kausalen Phasengang in periodischen Biosignalen mit einer gegenüber herkömmlichen Verfahren besseren Zuverlässigkeit und höheren Geschwindigkeit bei gleichzeitig reduziertem Rechenaufwand zu detektieren und zu messen.

15

Erfindungsgemäß gelingt die Lösung der Aufgabe dadurch, dass periodische Biosignale entsprechend ihrem physikalischen und physiologischen Ursprung erfasst werden, dass parallel zum analysierten biologischen System ein Zustandsbeobachter 20 aufgestellt wird, dass die Ausgangsgrößen des biologischen Systems und des Beobachters mit Hilfe eines Kalman-Filters ausgewertet werden und zur Bestimmung der Phase genutzt werden.

25 Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Phase eines periodischen Biosignals ermittelt und für funktionsdiagnostische Zwecke genutzt. So ist beispielsweise eine verlängerte Phase im Vergleich mit der gesunder Versuchsobjekte ein wichtiger Hinweis auf funktionelle Probleme des untersuchten 30 biologischen Systems.

Bei der erfindungsgemäßen Anordnung ist parallel zum untersuchten biologischen System, das mit einem Zustandsmodell

BESTÄTIGUNGSKOPIE

nachgebildet wird, ein Zustandsbeobachter angeordnet, der entsprechend dem Systemmodell die Zustandsgröße Phase basierend auf dem Kalman-Filter schätzt.

5 Von Vorteil ist hierbei, dass die Schätzung der Phase kontinuierlich stattfinden kann und kein gleitendes oder sequentiell angewandtes Analysefenster notwendig ist. Damit wird die Analyse der zeitlichen Phasenänderungen erst möglich. Im Gegensatz zum relativ komplizierten theoretischen

10 Hintergrund dieses Phasenschätzers ist die praktische Umsetzung einfach. Im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren benötigt sie wesentlich weniger Rechenleistung, so dass eine Phasenschätzung in Echtzeit möglich ist.

15 Die Erfindung wird im folgenden anhand der theoretischen Herleitung und eines Ausführungsbeispiels näher erläutert. In den zugehörigen Zeichnungen zeigen:

20 Fig. 1 ein Blockdiagramm eines Beobachterkonzeptes;

Fig. 2 ein Systemmodell einer erfindungsgemäßen Anordnung;

25 Fig. 3 eine prinzipielle Darstellung des Zustandsbeobachters zur Messung der Phase in periodischen Biosignalen;

Fig. 4 einen Verlauf einer geschätzten Phase für eine Harmonische der Frequenz 8Hz und Phase 2rad für die statischen Kalman-Faktoren 2 und 20;

30 Fig. 5 einen Verlauf einer geschätzten Phase für eine verrauschte Harmonische der Frequenz 8Hz und Phase

BESTÄTIGUNGSKOPIE

2rad mit einem SNR von 0dB (unten) und dynamischem Kalman-Faktor (oben);

5 Fig. 6 eine Phasenschätzung des Signals wie in Fig. 5 mit statischen Kalman-Faktoren;

Fig. 7 Ergebnisse der Phasenschätzung (rechts) an realen Signalen (links);

10 Fig. 8 eine additive Überlagerung einer Harmonischen einer Frequenz von 8Hz mit dem Rauschen und gezielter Verstimmung der Analysefrequenz (oben) und den Phasenverlauf mit Anstieg (unten).

15 Ein biologische System, das ein periodisches Biosignal produziert bzw. auf ein periodisches Eingangssignal antwortet, ist in Fig. 1 als Zustandsmodell „reales System“ dargestellt. Die nachfolgend genannten Zustandsgleichungen (1) und (2) beschreiben dieses System (Fettgedruckte große Buchstaben stehen für Matrizen, kleine für Vektoren):

$$\dot{x}(t) = A \cdot x(t) + B \cdot u(t); \quad x(0) = x(t_0) \quad (1)$$

$$y(t) = C \cdot x(t). \quad (2)$$

25 Für die weiteren Betrachtungen wird ein additives Signalmodell angenommen, welches eine harmonische Schwingung und weißes normalverteiltes Rauschen summiert:

$$30 \quad y(t) = \hat{y} \cdot \sin(\omega t + \varphi(t)) + r_p(t) \quad (3)$$

Das Ziel besteht darin, ein Systemmodell zu konstruieren,

BESTÄTIGUNGSKOPIE

dessen Variable $x(t)$ die Phase $\phi(t)$ des zu untersuchenden Signals $y(t)$ repräsentiert. Die Phase kann nicht direkt gemessen werden, da sie Argument einer trigonometrischen Funktion ist. Daher wird eine Hilfskonstruktion benötigt.

5 Eine solche Konstruktion ist ein Zustandsbeobachter, der parallel zum untersuchten System angeordnet ist. Der Beobachter schätzt die Zustandsvariable mit Hilfe der Minimierung einer Fehlerfunktion, welche die Ausgänge des realen Systems und des Beobachters vergleicht. Auf diese Weise kann nach

10 abgeschlossener Fehlerminimierung die Zustandsvariable Phase direkt gemessen werden.

Das Blockdiagramm des Beobachterkonzeptes ist in Fig. 1 dargestellt. Da $x(t)$ nicht direkt gemessen werden kann, wird

15 $x_m(t)$ im Beobachter geschätzt. Die innere Schleife im Beobachter minimiert den Fehler von $y_m(t)$ bezüglich $y(t)$ mit Hilfe der Korrekturmatrix K . Für den Beobachter ergeben sich dann die Zustandsgleichungen (4) und (5):

$$20 \quad \dot{x}_M(t) = A \cdot x_M(t) + B \cdot u(t) + K \cdot [y(t) - y_M(t)], \quad (4)$$

$$y_M(t) = C \cdot x_M(t). \quad (5)$$

Aus (4) und (5) folgt:

$$25 \quad \dot{x}_M(t) = (A - KC) \cdot x_M(t) + B \cdot u(t) + K \cdot y(t). \quad (6)$$

Es wird davon ausgegangen, dass beide Systeme unterschiedliche Anfangsbedingungen haben. Daraus ergibt sich der Beobachtungsfehler:

30

$$e(t) = x(t) - x_M(t). \quad (7)$$

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Der Beobachtungsfehler verschwindet iterativ mit Hilfe der Korrekturmatrix K , so dass

5 $e(t) = 0$ for $t \rightarrow \infty$. (8)

Die Dynamik und die Stabilität der Schätzung können mit der Differentialgleichung des Beobachtungsfehlers (9) beschrieben werden:

10 $\dot{e}(t) = \dot{x}(t) - \dot{x}_M(t)$. (9)

Durch Umstellung und weitere Zwischenschritte erhält man:

15 $\dot{e}(t) = (A - K \cdot C) \cdot e(t)$. (10)

Entsprechend dem Signalmodell (3) ist damit zu rechnen, dass das untersuchte Signal durch Rauschen gestört ist. Um den Einfluss des Rauschens zu reduzieren, wird ein Kalman-Filter 20 eingesetzt. Das Rauschen berücksichtigend wird das System durch folgende Zustandsgleichungen beschrieben:

Systemzustand: $\dot{x}(t) = A \cdot x(t) + B \cdot u(t) + M \cdot r_s(t)$ (11)

Systemausgang: $y(t) = C \cdot x(t) + r_p(t)$ (12)

25 Beobachter: $\dot{x}_M(t) = A \cdot x_M(t) + B \cdot u(t) + K(t) \cdot [y(t) - C \cdot x_M(t)]$, (13)

wobei

30 $K(t)$ ist die Korrekturmatrix, welche zu erreichen hat,
 dass $e(t) = x(t) - x_M(t) \rightarrow 0$,
 $e(t)$ ist der Beobachtungsfehler,
 $r_s(t)$ ist das Systemrauschen, und

BESTÄTIGUNGSKOPIE

$x_p(t)$ ist das Prozessrauschen.

Um die Herleitung zu vereinfachen, wird angenommen, dass die
5 Rauschanteile breitbandige Gaußsche Nullmittelprozesse mit
bekannten Kovarianzen sind:

$$\begin{aligned}\text{cov}_{r_p}(t_1, t_2) &= E\{r_p(t_1) \cdot r_p^T(t_2)\} = R_p(t_1) \cdot \delta(t_1 - t_2) \\ \text{cov}_{r_s}(t_1, t_2) &= E\{r_s(t_1) \cdot r_s^T(t_2)\} = R_s(t_1) \cdot \delta(t_1 - t_2)\end{aligned}\quad (14)$$

10 Die Rauschanteile sind voneinander unabhängig, also

$$\text{cov}_{r_s}(t_1, t_2) = 0. \quad (15)$$

15 Für eine konsistente Schätzung von $x(t)$ muss die Fehlerleistung mit Hilfe der Matrix $K(t)$ minimiert werden:

$$E\{e^T(t) \cdot e(t)\} = E\{e_1^2(t) + e_2^2(t) + \dots + e_n^2(t)\} = f(K(t)) = \text{Min.}, \quad (16)$$

Unter Annahme der stochastischen Beziehungen bezüglich der
20 Kovarianzen wird entsprechend dem Kalman-Filter eine geeignete Korrekturmatrixt $K(t)$ abgeleitet:

$$K(t) = \text{cov}_e(t) \cdot C^T \cdot R_p^{-1}(t). \quad (17)$$

25 Die Formel für die Fehlerkovarianz $\text{cov}_e(t)$ kann vom Kalman-Filter abgeleitet werden:

$$\text{cov}_e(t) = A \cdot \text{cov}_e(t) \cdot A^T - \text{cov}_e(t) \cdot C^T \cdot R_p^{-1}(t) \cdot C \cdot \text{cov}_e(t) + M \cdot R_s(t) \cdot M^T. \quad (18)$$

Schätzung der Phase:

Das untersuchte Signal wird entsprechend (3) aus der Summe einer Harmonischen und Rauschen modelliert:

5

$$y(t) = y_n(t) + r_p(t) = \hat{y} \cdot \sin(\omega t + \varphi(t)) + r_p(t), \omega = 2\pi f. \quad (19)$$

Die Phase ergibt sich aus der Differentialgleichung:

10

$$\dot{\varphi}(t) = -a \cdot \varphi(t) + r_s(t) \quad a > 0. \quad (20)$$

Daraus ergibt sich das Systemmodell in Figur 2. Die Phase kann nicht direkt gemessen werden. Daher liegt parallel zum System ein Beobachter, in dem ein direkter Zugriff auf die geschätzte Phase $\varphi_M(t)$ möglich ist. Allerdings der nichtlineare Anteil $y_n(t)$ in (19) ist für das Beobachterkonzept ungünstig. Eine geeignete Linearisierung $y_i(\varphi(t), t)$ wird benötigt, um eine lineare Beziehung zwischen der Zustandsvariablen $\varphi_M(t)$ und dem Ausgang $y_M(t)$ entsprechend (5) herzustellen. Basierend auf der Taylor-Linearisierung kann der Beobachter folgendermaßen formuliert werden:

$$\dot{\varphi}_M(t) = -a \cdot \varphi_M(t) + K(t) \cdot (y(t) - y_M(t)) \quad (21)$$

25

$$y_M(t) = y_i(\varphi_M(t), t). \quad (22)$$

Entsprechend (21) und (22) wird der Beobachter modelliert, wie in Fig. 2 dargestellt. Im Ergebnis der Linearisierung im Arbeitspunkt φ_B , wird (22) mit (5) verknüpft. Daraus ergibt sich der Faktor C , welcher in (17) verwendet wird, um den Korrekturfaktor $K(t)$ zu bestimmen:

BESTÄTIGUNGSKOPIE

$$K(t) = \text{cov}_e(t) \cdot \hat{y} \cdot \cos(\omega t + \varphi_B(t)) \cdot R_p^{-1}(t). \quad (23)$$

Als Arbeitspunkt wird die zu bestimmende Phase gewählt

5 $\varphi_B(t) = \varphi_M(t), \quad (24)$

und die resultierende Differentialgleichung für die Phase ist

$$\dot{\varphi}_M(t) = -a \cdot \varphi_M(t) + \text{cov}_e(t) \cdot \hat{y} \cdot \cos(\omega t + \varphi_M(t)) \cdot [y(t) - \hat{y} \cdot \sin(\omega t + \varphi_M(t))] \cdot R_p^{-1}(t). \quad (25)$$

10

Entsprechend (25) kann der Phasenschätzer modelliert werden, wie in Fig. 3 dargestellt.

15 Zur Phasenschätzung in $y(t)$ muss die Fehlerkovarianz berechnet werden. Aus (18) folgt:

$$\text{cov}_e(t) = -2a \cdot \text{cov}_e(t) - \hat{y}^2 \cdot \cos^2(\omega t + \varphi_M(t)) \cdot \text{cov}_e^2(t) \cdot R_p^{-1}(t) + R_s(t). \quad (26)$$

20 Gleichung (26) ergibt eine einfache Lösung, falls höherfrequente Anteile in der Fehlerkovarianz nicht berücksichtigt werden. Basierend auf (27)

$$\cos^2(\omega t + \varphi_M(t)) = 1/2 + \cos(2\omega t + 2\varphi_M(t)) \quad (27)$$

25 kann (26) vereinfacht werden zu:

$$\text{cov}_e(t) = -2a \cdot \text{cov}_e(t) - 1/2 \cdot \hat{y}^2 \cdot R_p^{-1}(t) \cdot \text{cov}_e^2(t) + R_s(t). \quad (28)$$

30 Bei geeigneter Wahl des Parameters a in (28) werden hochfrequente Anteile in Folge temporaler Integration unterdrückt, also es liegt ein Tiefpassverhalten vor. Unter Berücksichti-

BESTÄTIGUNGSKOPIE

gung des Tiefpasses kann (25) vereinfacht werden:

$$\dot{\phi}_M(t) = -a \cdot \phi_M(t) + \text{cov}_e(t) \cdot \hat{y} \cdot \cos(\omega t + \phi_M(t)) \cdot y(t) \cdot R_p^{-1}(t), \quad (29)$$

5 Damit wird der Beobachter, dargestellt in Fig. 3, vereinfacht. Das in (29) vorgeschlagene System kann insbesondere zur Phasenschätzung von Harmonischen im Rauschen eingesetzt werden.

10 In Fig. 4 ist der Verlauf der geschätzten Phase für eine Harmonische der Frequenz 8Hz und Phase 2rad für unterschiedliche Kalman-Faktoren dargestellt. Die Kalman-Faktoren sind statisch und betragen 2 bzw. 20. Wie der Grafik entnommen werden kann, mit einem niedrigeren Kalman-Faktor wird die 15 Schätzung langsamer. Statische Kalman-Faktoren müssen dort eingesetzt werden, wo der Zeitpunkt der Phasenänderung nicht bekannt ist.

In Fig. 5 ist der Verlauf (unterer Teil) der geschätzten 20 Phase für eine verrauschte Harmonische der Frequenz 8Hz und Phase 2rad mit einem SNR (Signal-Rausch-Verhältnis) von 0dB und dynamischen Kalman-Faktor (oberer Teil) dargestellt. Ist der Zeitpunkt der Phasenänderung bekannt, so kann der Kalman-Faktor so konstruiert werden, dass zunächst der Änderung 25 gefolgt und anschließend die Varianz der Schätzung minimiert wird.

Zum Vergleich ist in Fig. 6 die Phasenschätzung des selben 30 Signals wie in Fig. 5 mit statischen Kalman-Faktoren dargestellt.

In Fig. 7 sind die Ergebnisse einer Phasenschätzung (rechte Spalte der Grafik) an realen Signalen dargestellt. Zur Stimulation eines beispielhaft untersuchten visuellen Systems wurden Lichtpulsfolgen mit der Wiederholrate von 8 Pulsen pro 5 Sekunde verwendet, wobei abwechselnd einer Ruhepause (Zeit von 0 bis 2 der Zeitverläufe der Signale oben links und unten links) die Lichtstimulation (Zeit 2 bis 5) folgte. Dargestellt ist der Verlauf des EEG (Elektroenzephalogramm, linke Spalte der Grafik) von zwei okzipitalen Positionen nach 16-facher reizbezogener Mittelung. Beide Zeitverläufe zeigen 10 einen deutlichen Sprung der Phase nach Beginn der Lichtstimulation.

Die Phasenschätzung wird problematisch bei stark verrauschten 15 Signalen. Generell gilt zwar, dass die Phase robuster gegen Störungen ist als die Amplituden, wie dies schließlich auch in der Informationstechnik bekannt ist. Allerdings ist in diesem Grenzbereich zunächst die Frage nach dem Vorhandensein - also der Detektion - einer kausalen Phase zu klären, erst 20 dann wäre die Phase zu schätzen.

In Fig. 8 ist eine Harmonische der Frequenz 8Hz additiv dem Rauschen überlagert beginnend bei $t=4s$, wobei das SNR -10dB beträgt (oberer Verlauf in der Grafik). Im Zeitbereich ist 25 die Harmonische bezüglich ihrer Amplituden nicht nachweisbar. Verwendet man den Phasenschätzer mit einer gezielten Verstim- mung, hier mit einer Frequenz von 7.8Hz, also um 0.2Hz weniger als die Frequenz der Harmonischen, so ergibt sich im Falle einer kausalen Phase ein Anstieg von 1.2rad/s (unterer 30 Verlauf der Grafik). Dieser Anstieg kann in Kombination mit einem Diskriminatoren direkt zur Detektion des Signals genutzt werden.

Bezugszeichenliste

5

a - Systemparameter, im Beobachtermodell wählbar
 $\mathbf{A}, \mathbf{B}, \mathbf{C}, \mathbf{K}$ - Matrizen im Zustandsmodell eines Systems
 $\varphi(t)$ - Phase im Systemmodell, zu schätzende Größe
 $\varphi_M(t)$ - Phase im Beobachtermodell, messbare Größe
10 $r_p(t)$ - Prozessrauschen
 $r_s(t)$ - Systemrauschen
 $u(t)$ - Eingangsvariable eines Systems im Zustandsmodell
 $x(t)$ - Zustandsvariable eines Systems im Zustandsmodell
 $x_M(t)$ - Zustandsvariable des Beobachters im Zustandsmodell
15 $y(t)$ - Ausgangsvariable eines Systems im Zustandsmodell
 $y_M(t)$ - Ausgangsvariable des Beobachters im Zustandsmodell
 $y_1(\varphi(t), t)$ - Linearisierungsoperator für Phase.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Patentansprüche

1. Verfahren zur Detektion und zur Messung der Phase von Antwortensignalen ($y(t)$) eines Biosystems, folgende Schritte umfassend:
 - a) Multiplikation des Antwortensignals ($y(t)$), dessen Phase ($\phi(t)$) bestimmt werden soll, mit einem ersten Faktor;
 - b) Multiplikation des aus Schritt a) erhaltenen Produkts mit einem zweiten Faktor, welcher durch eine trigonometrische Funktion repräsentiert ist, deren Argument sich aus dem Produkt der Frequenz des untersuchten Antwortensignals mit der Zeit, addiert mit der gemessenen Phase, ergibt, wobei die Frequenz der trigonometrischen Analysefunktion der Frequenz entspricht, bei der die Phase ermittelt werden soll, oder um einen bekannten Betrag von dieser Frequenz abweicht,
 - c) Multiplikation der gemessene Phase mit einem dritten Faktor (a);
 - d) Differenzbildung aus dem im Schritt b) erhaltenen Produkt und dem im Schritt c) erhaltenen Produkt;
 - e) Integration der im Schritt d) erhaltenen Differenz über die Zeit, wobei das Ergebnis dieser Integration die zu ermittelnde Phase des Signals repräsentiert
 - f) Wiederholung der Schritte a) bis e), bis ein Abbruchkriterium erfüllt ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Faktor zeitlich konstant oder veränderlich gewählt wird.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Differenzbildung im Schritt d) das Produkt aus Schritt c) von dem Produkt aus Schritt b) abgezogen wird.
- 5
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Antwortsignal ($y(t)$) einem Zustandsbeobachter zugeführt wird, welcher die Verfahrensschritte a) bis f) ausführt, um eine geschätzte Phase $(\phi_M(t))$ zu bestimmen, wobei das Verfahren abgebrochen wird, wenn das Beobachterausgangsignal ($y_M(t)$) weniger als einen durch eine Fehlerfunktion ($\text{cov}_e(t)$) vorgegebenen Fehlerwert ($e(t)$) vom Antwortsignal ($y(t)$) abweicht und wobei nach Abbruch des Verfahrens die geschätzte Phase ($\phi_M(t)$) gleich der Phase ($\phi(t)$) des Antwortsignals gesetzt wird.
- 10
- 15
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Schritte a) bis d) im Beobachter nach der folgenden Formel ausgeführt werden:
- 20
$$\dot{\phi}_M(t) = -a \cdot \phi_M(t) + \text{cov}_e(t) \cdot \dot{y} \cdot \cos(\omega t + \phi_M(t)) \cdot y(t) \cdot R_p^{-1}(t).$$
6. Anordnung zur Detektion und zur Messung der Phase von Antwortsignalen eines Biosystems, dadurch gekennzeichnet, dass die Anordnung einen Zustandsbeobachter umfasst, dem parallel zum Biosystem das Antwortsignal des untersuchten Systems eingespeist wird und welcher die Verfahrensschritte nach einem der Ansprüche 1 bis 5 ausführt.
- 25
- 30
7. Anordnung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Zustandsbeobachter einen Kalman-Filter umfasst, mit welchem Störsignale aus dem Antwortsignal gefiltert werden.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

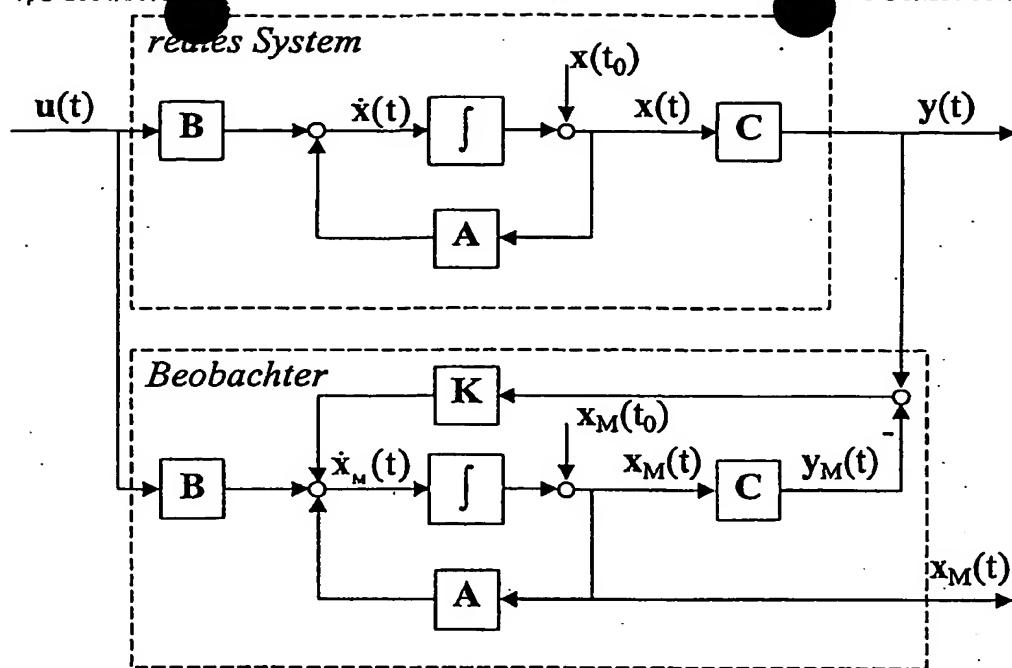


Fig. 1

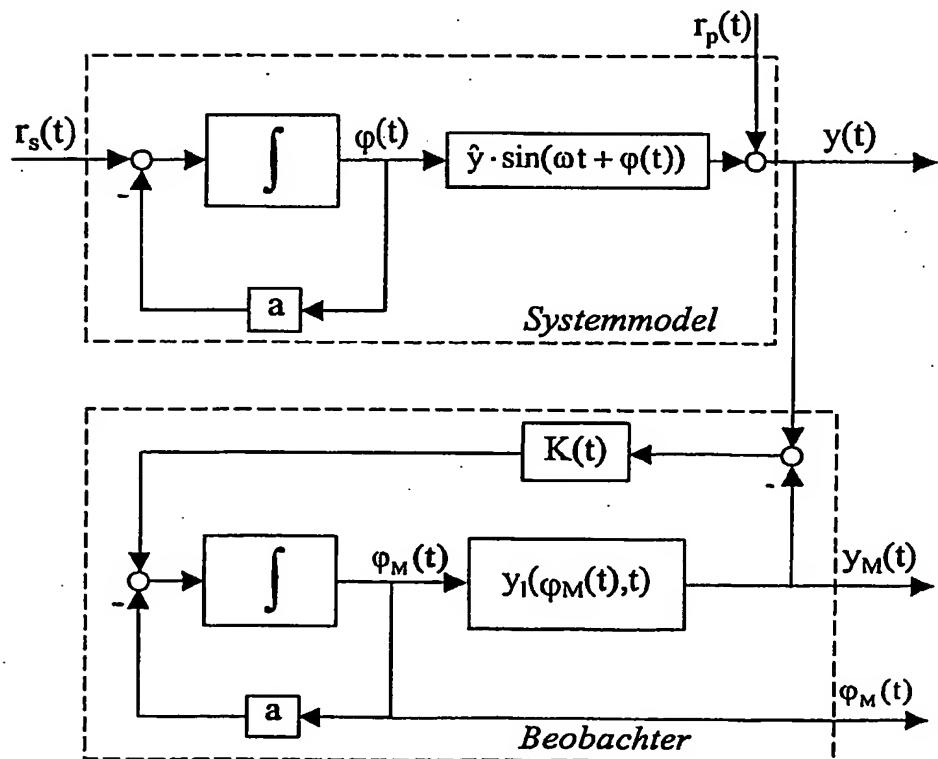


Fig. 2

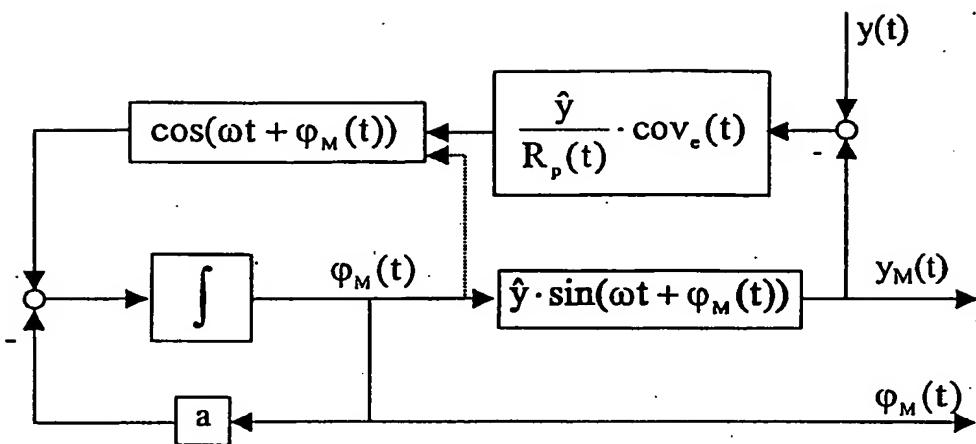


Fig. 3

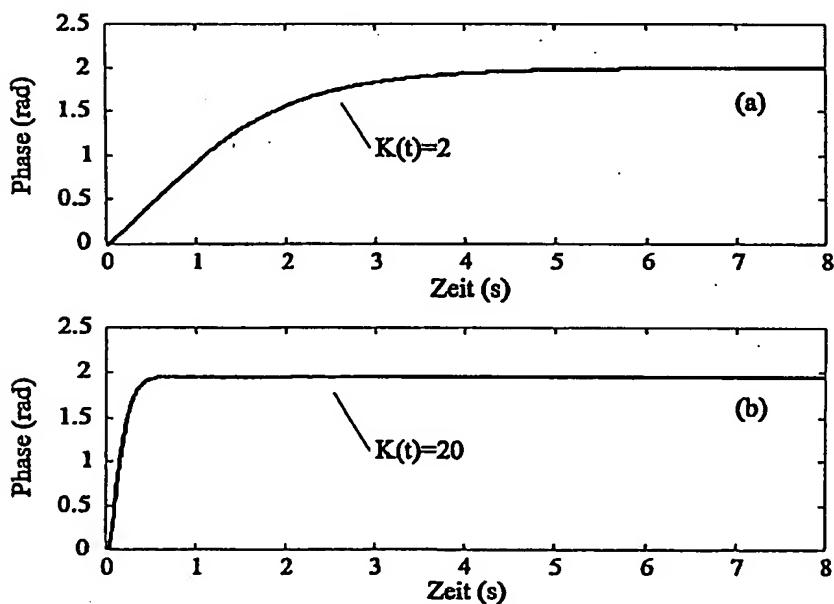


Fig. 4

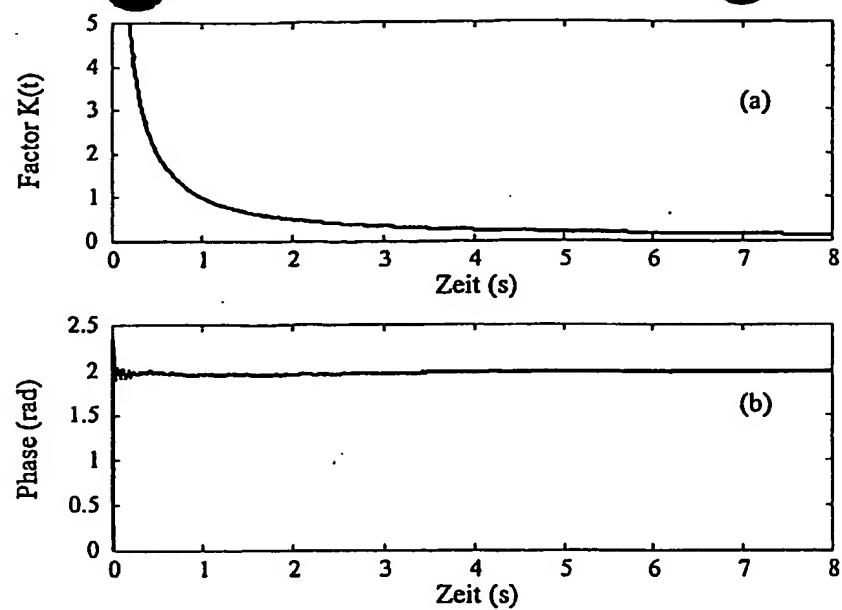


Fig. 5

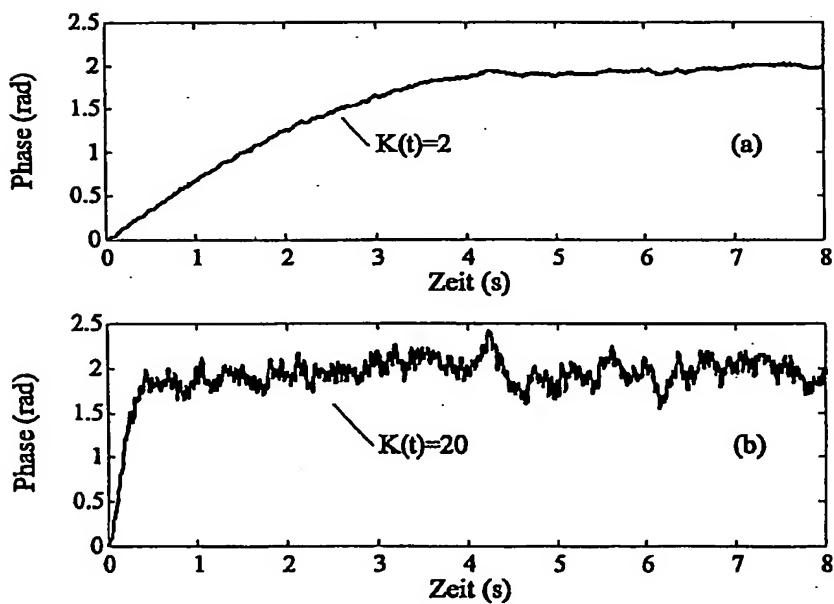


Fig. 6

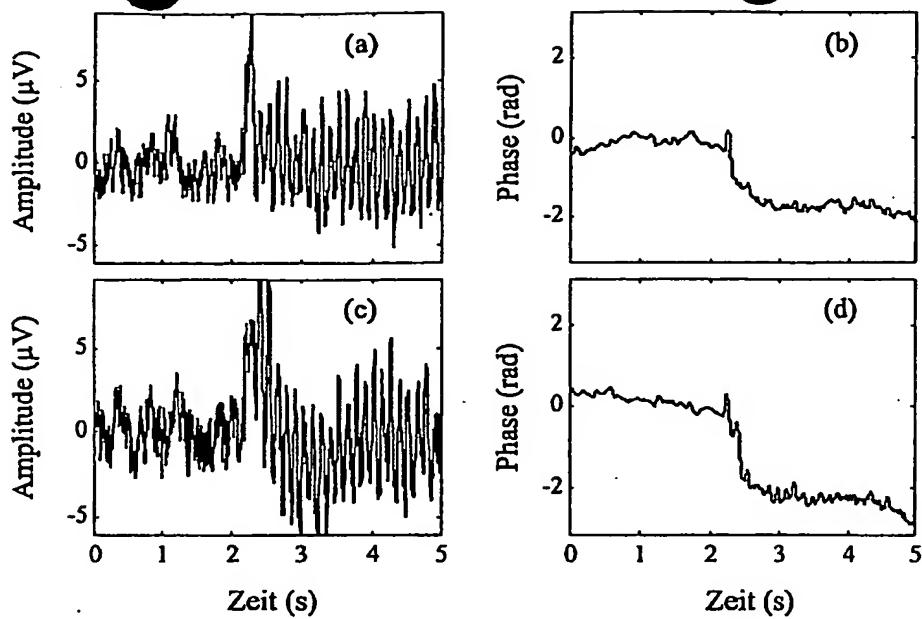


Fig. 7

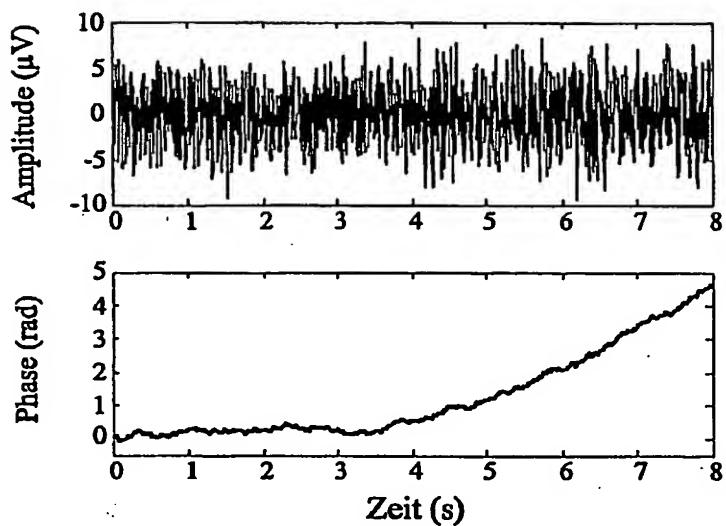


Fig. 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13355A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 606F17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 606F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LIBERATI D; BERTOLINI L; COLOMBO D C: "Parametric method for the detection of inter- and intrasweep variability in VEP processing" MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING AND COMPUTING, vol. 29, no. 2, March 1991 (1991-03), pages 156-166, XP001204286 UK ISSN: 0140-0118 the whole document	1-7 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

20 January 2005

Date of mailing of the International search report

03/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samulowitz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13355

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COOPER W S: "USE OF OPTIMAL ESTIMATION THEORY, IN PARTICULAR THE KALMAN FILTER, IN DATA ANALYSIS AND SIGNAL PROCESSING" REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS, NEW YORK, US, vol. 57, no. 11, 1 November 1986 (1986-11-01), pages 2862-2869, XP000007192 ISSN: 0034-6748 the whole document	1-7
A	BARTOLI F ET AL: "AN OPTIMAL LINEAR FILTER FOR THE REDUCTION OF NOISE SUPERIMPOSED TO THE EGG SIGNAL" JOURNAL OF BIOMEDICAL ENGINEERING, BUTTERWORTH, GUILDFORD, GB, vol. 5, no. 4, October 1983 (1983-10), pages 274-280, XP009007609 ISSN: 0141-5425 page 274 - page 280	1-7
A	ARNOLD M ET AL: "ADAPTIVE AR MODELING OF NONSTATIONARY TIME SERIES BY MEANS OF KALMAN FILTERING" IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, IEEE INC. NEW YORK, US, vol. 45, no. 5, May 1998 (1998-05), pages 553-562, XP000740780 ISSN: 0018-9294 page 553 - page 562	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/13355

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 606F17/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräzision (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 606F

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzision gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwandte Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>LIBERATI D; BERTOLINI L; COLOMBO D C: "Parametric method for the detection of inter- and intrasweep variability in VEP processing" MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING AND COMPUTING, Bd. 29, Nr. 2, März 1991 (1991-03), Seiten 156-166, XP001204286 UK ISSN: 0140-0118 das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E' Bütteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'D' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P' Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht konsolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'V' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'W' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *'8' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
20. Januar 2005	03/02/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Samulowitz, M

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Attestzeichen

PCT/EP 03/13355

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	COOPER W S: "USE OF OPTIMAL ESTIMATION THEORY, IN PARTICULAR THE KALMAN FILTER, IN DATA ANALYSIS AND SIGNAL PROCESSING" REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS. NEW YORK, US, Bd. 57, Nr. 11, 1. November 1986 (1986-11-01), Seiten 2862-2869, XP000007192 ISSN: 0034-6748 das ganze Dokument	1-7
A	BARTOLI F ET AL: "AN OPTIMAL LINEAR FILTER FOR THE REDUCTION OF NOISE SUPERIMPOSED TO THE EGG SIGNAL" JOURNAL OF BIOMEDICAL ENGINEERING, BUTTERWORTH, GUILDFORD, GB, Bd. 5, Nr. 4, Oktober 1983 (1983-10), Seiten 274-280, XP009007609 ISSN: 0141-5425 Seite 274 - Seite 280	1-7
A	ARNOLD M ET AL: "ADAPTIVE AR MODELING OF NONSTATIONARY TIME SERIES BY MEANS OF KALMAN FILTERING" IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, IEEE INC. NEW YORK, US, Bd. 45, Nr. 5, Mai 1998 (1998-05), Seiten 553-562, XP000740780 ISSN: 0018-9294 Seite 553 - Seite 562	1-7